Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

PBI-BESTIMMUNG UND T_3-TEST IN DER SCHILDDRÜSENDIAGNOSTIK
VERGLEICHENDE STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl-Jörg Rumpel
aus Falkensee

Würzburg 1970

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

PBI-BESTIMMUNG UND T_3-TEST IN DER SCHILDDRÜSENDIAGNOSTIK
VERGLEICHENDE STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl-Jörg Rumpel
aus Falkensee

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. med. Wilhelm Börner

Korreferent: Professor Dr. med. Hans Franke

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG 1

2. METHODIK 2

2.1 PBI-Bestimmung 2
2.2 T_3-Test 2
2.3 „Freier-Thyroxin-Index" 3
2.4 Zusammensetzung des Untersuchungsgutes 3
2.5 Statistische Auswertung 4

3. ERGEBNISSE 7

3.1 Abhängigkeit der Testwerte vom Geschlecht 7
3.2 Vergleich der Treffsicherheit von PBI, T_3-Testwert und „Freiem-Thyroxin-Index" 7
3.3 Präzision von PBI-Bestimmung und T_3-Test 13
3.4 Einfluß der Jodexposition 14
3.4.1 Patienten mit PBI-Werten über 28 µg/100 ml 14
3.4.2 Patienten mit bekannter Jodexposition 14

4. DISKUSSION 17

4.1 Zur Methodik 17
4.2 Zu den statistischen Ergebnissen 18
4.3 Einfluß der Jodexposition 19

5. ZUSAMMENFASSUNG 21

6. LITERATURVERZEICHNIS I

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

PBI	=	Protein-Bound-^{127}Iodine = proteingebundenes Jod in μg/100 ml
T_3	=	Trijodthyronin
T_4	=	Thyroxin
$^*T_3$ bzw. ^{131}J–T_3	=	mit radioaktivem Jod bzw. mit ^{131}J markiertes Trijodthyronin
TBG	=	Thyroxin Binding Globuline = Thyroxin bindendes Globulin
TSH	=	Thyroid Stimulating Hormone = Thyreotropin
n	=	Fallzahl
$\bar{x}$	=	arithmetischer Mittelwert
s	=	Standardabweichung
$s_{\bar{x}}$	=	mittlerer Fehler des Mittelwertes
v_{rep}	=	Präzision (vgl. 3.4)
r	=	Korrelationskoeffizient
P	=	Irrtumswahrscheinlichkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0136

EINLEITUNG

Die Schilddrüsenhormone sind im Blut zu mehr als 99 % an bestimmte Proteine, nämlich Thyroxin bindendes Globulin, Thyroxin bindendes Albumin und weitere Albumine gebunden und liegen nur zum Bruchteil eines Prozents in freier Form vor. Der an die verschiedenen Eiweißfraktionen gebundene Anteil der Schilddrüsenhormone läßt sich als „Protein-Bound-Iodine (PBI)" im Serum bestimmen. Seit der Einführung automatischer Analysengeräte ist diese chemische Hormonjodbestimmung zur Routinemethode geworden.

Andererseits wurde, von der Nuklearmedizin ausgehend, der Radiojod-Trijodthyronin-in vitro-Test (T_3-Test) entwickelt. Dieser gibt ebenfalls, auf indirekte Weise, Aufschluß über die Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen. Der Test beruht auf folgendem Prinzip: Thyroxin (T_4) besitzt im Serum spezifische Trägerproteine, deren wichtigstes das Thyroxin bindende Globulin (TBG) ist. Diese Eiweißfraktionen binden auch Trijodthyronin (T_3), allerdings wesentlich schwächer als Thyroxin. Die Bindungskapazität des TBG ist, je nach der Schilddrüsenfunktion mehr oder weniger stark mit T_4 abgesättigt. Deshalb kann zugesetztes, radioaktiv markiertes Trijodthyronin ($*T_3$) bei der Hyperthyreose in schwächerem, bei der Hypothyreose in stärkerem Maße als bei der Euthyreose an das Serumeiweiß gebunden werden. Gibt man zum Testansatz einen unspezifischen Akzeptor (Ionenaustauscher usw.) zu, so steht die an diesen angelagerte Aktivität in umgekehrtem Verhältnis zur Serum-Aktivität.

Die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung ist es, die an einem definierten Beobachtungsgut in einem automatischen Analysengerät bestimmten PBI–Werte mit den Ergebnissen unserer T_3–Tests zu vergleichen.

2. METHODIK

2.1 PBI-Bestimmung (8, 9)

Die PBI-Bestimmung wird mit einem Autoanalyzer vorgenommen *). Die Serumproben müssen zur Entfernung des anorganischen Jods durch manuelles Ausschütteln mit geringen Mengen eines Anionenaustauschers (Amberlite IRA 401) vorbehandelt werden.

Die PBI-Bestimmung im Autoanalyzer geschieht folgendermaßen: Die Serumprobe wird zunächst mit konzentrierter Schwefelsäure in einem Glasbehälter vermischt. Die hier entstehende Hitze gibt der Schwefelsäure die Möglichkeit, die organischen Substanzen des Gemisches zu lösen. Sodann wird im Verhältnis 4:1 Perchlorsäure und Salpetersäure hinzugefügt. Das Endgemisch wird in eine rotierende, erhitzte Aufschlußspirale aus Glas geleitet. Der Aufschluß der Proben ist in 3 min, während das Gemisch durch die Glasspirale läuft, abgeschlossen. Dann wird der Säureaufschluß mit Wasser verdünnt und ein aliquoter Teil in das analytische System geleitet. Arsenige Säure wird zugegeben, anschließend Cer-Ammoniumsulfat. Die Mischung passiert ein Doppelschlangenbad von 55°C in 8 min und wird bei einer Wellenlänge von 410 nm photometriert. Der gesamte Vorgang dauert 18 min.

Bei allen Patienten werden Doppelbestimmungen durchgeführt, als Testergebnis gilt jeweils der Mittelwert. Der Meßbereich des Gerätes geht bis 28 µg/100 ml. Bei höheren Werten wird durch den langsamen Rückgang die nachfolgende Messung verfälscht. Um dies zu vermeiden, werden in einem schnellen Vorlauf (Screening) die Serumwerte über 28 µg/100 ml festgestellt und bei der nachfolgenden Doppelbestimmung ausgeschlossen.

2.2 T_3-Test (1, 2, 4)

^{131}J-markiertes Trijodthyronin (^{131}J-T_3) wird mit isotonischer NaCl-Lösung auf eine anfängliche Aktivitätskonzentration von 1,6 µC/ml (0,06 µg/ml T_3) gebracht. Diese Verdünnung kann bei 4°C aufbewahrt, maximal 14 Tage verwendet werden. Als Adsorbens des freien, nicht an die Serum-Eiweißkörper gebundenen ^{131}J-T_3 verwenden wir den Kationenaustauscher Amberlite CG 50 II.

---

*) Technikon Autoanalyzer zur Bestimmung von proteingebundenem Jod.

Das entnommene Blut wird zentrifugiert und für jeden Test 1,5 ml Serum mit 0,3 ml der verdünnten ^{131}J-T_3-Lösung 15 min bei 37°C im Wasserbad unter Schütteln inkubiert (Vorinkubation). Von diesem Gemisch ausgehend, führend wir jeweils eine Doppelbestimmung durch. In zwei vorbereitete Zentrifugengläser, die 10 ± 0,1 mg Ionenaustauscher suspendiert in 3 ml isotonischer Kochsalzlösung enthalten, werden 0,6 ml des vorinkubierten Gemisches gegeben. Diese Röhrchen werden unverschlossen 90 min lang wie oben angegeben inkubiert (Hauptinkubation). Zur besseren Durchmischung sorgt ein Glasstäbchen, das bis zum Abschluß der Untersuchung im Teströhrchen verbleibt. Nach der Inkubation bestimmen wir die Gesamtaktivität des Gemisches in einem automatischen Gamma-Probenwechsler *). Anschließend wird die Flüssigkeit vom Ionenaustauscher abzentrifugiert und der Überstand verworfen. Durch dreimaliges Waschen mit 2 ml isotonischer Kochsalzlösung und Zentrifugieren wird der Ionenaustauscher weitgehend von eiweißgebundenem ^{131}J-T_3 befreit. Die Restaktivität, die im Probenwechsler gemessen wird, entspricht dem nicht-eiweißgebundenem ^{131}J-T_3. Daraus erhalten wir die

$$^{131}J\text{-}T_3\text{-Aufnahme} = \frac{\text{Restaktivität im Niederschlag}}{\text{Gesamtaktivität}} \cdot 100$$

Als Testergebnis wird der Mittelwert einer Doppelbestimmung angegeben. Weichen beide Einzelwerte um mehr als 1,0 voneinander ab, so wiederholen wir den Test.

2.3 „Freier-Thyroxin-Index" (6, 10)

Aus der Literatur ist bekannt, daß bei Schwangeren und Frauen, die Kontrazeptiva einnehmen, der PBI-Wert erhöht und das Ergebnis des T_3-Tests erniedrigt ist. In diesen Fällen soll das Produkt beider Werte, der „Freie-Thyroxin-Index", brauchbare Ergebnisse liefern. Aus diesem Grund haben wir außer PBI- und T_3-Testwert auch den „Freien-Thyroxin-Index" in den Vergleich einbezogen.

2.4 Zusammensetzung des Untersuchungsgutes

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten von 542 Patienten herangezogen, bei denen simultan Doppelbestimmungen sowohl des PBI als auch des T_3-Tests durchgeführt worden

*) Philips PW 4003.

waren. Bei allen Patienten lagen die Ergebnisse einer ausführlichen anamnestischen Befragung und klinischen Untersuchung vor. Im Bedarfsfall wurde eine Szintigraphie oder eine in vivo-Radiojoduntersuchung der Schilddrüse mit ^{131}J bzw. ^{132}J vorgenommen.

Die Einteilung in Patientengruppen (Tab.1) geschah nach den bei uns üblichen diagnostischen Kriterien (1): Euthyreose und Jodmangelstruma (hypophysär kompensierte Hyperplasie) faßten wir zur Gruppe „Normale Schilddrüsenfunktion" zusammen. Bekanntlich ist eine Jodmangelstruma nur im Radiojod-in vivo-Test von der Euthyreose zu unterscheiden. Bei Verdacht auf ein Toxisches Adenom wiederholten wir das Szintigramm nach TSH-Stimulation oder T_3-Belastung. Die Gruppe „Sonstige" enthält Patienten, die entweder den Namen des eingenommenen Schilddrüsenmedikaments nicht angeben konnten, oder aufgrund der vorliegenden Befunde nicht sicher einen der genannten Patientengruppen zugeordnet werden konnten.

Die Einteilung in „Nicht Vorbehandelte" und „Vorbehandelte" wurde aufgrund der Anamnese getroffen. Als vorbehandelt galt ein Patient dann, wenn er innerhalb der letzten 24 Monate mit jodhaltigen Pharmaka oder Kontrastmitteln (abgek. „Jod", Tab.1), Thyreostatika (Thyr) oder Schilddrüsenhormonen (SchH) behandelt worden war. Zur Gruppe der „Kombiniert Vorbehandelten" (Komb) zählten Patienten, die gleichzeitig schilddrüsenspezifische Pharmaka erhalten hatten, die einen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus aufweisen. In die Gruppe „Kontrazeptiva" (Kzpt) gehörten die Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung unter entsprechenden Medikamenten standen.

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung konnten verständlicherweise nur Daten von Patienten herangezogen werden, deren PBI-Werte innerhalb des Meßbereiches, d.h. unter 28 µg/100 ml lagen.

Von den einzelnen Patientengruppen wurden Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung s und der mittlere Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ berechnet. Unterschiede von Mittelwerten prüften wir mit dem t-Test auf Signifikanz. Als Signifikanzschwelle galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. Die Korrelation zwischen PBI-Bestimmung und T_3-Test wurde mit den Formeln für lineare Regression und Korrelation geprüft.

Die Präzision eines Tests ergibt sich aus der Reproduzierbarkeit der Werte bei Doppelbestimmungen. Wir verstehen unter Präzision den relativen Genauigkeitsgrad v_{rep}, d.h.

	FRAUEN							MÄNNER					
	Vorbehandlung						Gesamt	Vorbehandlung					Gesamt
	keine	Jod	SchH	Thyr	Komb	Kzpt		keine	Jod	SchH	Thyr	Komb	
Normale Funktion (NF)	130	25	16	7	42	8	228	37	4	3	1	7	52
Hyperthyreose (H)	27	9	5	4	29	–	74	1	1	2	–	7	11
Zustand nach Strumektomie (NF)	15	5	5	–	3	1	29	4	–	1	–	1	6
Zustand nach Strumektomie (H)	–	2	–	–	2	–	4	–	–	–	–	–	–
Toxisches Adenom	21	10	2	1	9	–	43	6	2	1	–	–	9
Thyreoiditis	7	2	–	–	–	1	10	2	1	–	–	–	3
Hypothyreose	5	–	1	–	–	–	6	–	–	1	–	–	1
Exophthalmus	1	–	–	–	–	–	1	4	–	1	–	–	5
Sonstige	29	6	5	2	5	–	47	9	2	1	–	1	13
Gesamt	235	59	34	14	90	10	442	63	10	10	1	16	100

Tab. 1: Übersicht über das Untersuchungsgut (Abkürzungen vgl. Text)

den Variationskoeffizienten des Genauigkeitsgrades s_{rep} (18). Hierdurch soll ein Vergleich der Reproduzierbarkeit verschiedener Testarten mit unterschiedlichem Mittelwert ermöglicht werden. Die Werte s_{rep} bzw. v_{rep} besagen, daß für irgendein Meßergebnis x_i der „wahre" Wert in etwa 95 % aller Fälle im Bereich $x_i \pm 2 \cdot s_{rep}$ bzw. $x_i \pm 2 \cdot v_{rep}(\%)$ zu suchen ist.

Die Berechnung erfolgte nach den Formeln:

$$s_{rep}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n} \cdot w_i^2}{2n} \quad ,$$

$$v_{rep}(\%) = \frac{s_{rep}}{\bar{x}} \cdot 100 \quad ,$$

wobei w_i die Variationsbreiten und n die Anzahl der Doppelbestimmungen sind.

3. ERGEBNISSE

3.1 Abhängigkeit der Testwerte vom Geschlecht

Zunächst prüften wir bei der Gruppe der unvorbehandelten Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion, ob sich PBI- und T_3-Testwert bei Frauen und Männern unterscheiden. Es zeigte sich, daß bei den Frauen der PBI-Wert höher, der T_3-Testwert niedriger ist als bei den Männern (Tab.2). Dieser Unterschied kann bei der PBI-Bestimmung ($P < 0{,}02$) und beim T_3-Test ($P < 0{,}05$) statistisch gesichert werden. Wegen der geringen Zahl der männlichen Patienten beschränken sich die folgenden Untersuchungen auf Frauen.

	Frauen (n = 126)	Männer (n = 35)	Differenz	P
PBI (µg/100 ml)	5,22 ± 0,12	4,63 ± 0,19	+0,59 ± 0,25	< 0,02
T_3-Testwert	11,22 ± 0,13	11,76 ± 0,24	–0,54 ± 0,27	< 0,05
Freier-Thyroxin-Index	58,37 ± 1,50	54,29 ± 2,40		

Tab. 2: Geschlechtsunterschied von PBI- und T_3-Testwert bei den unvorbehandelten Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion

3.2 Vergleich der Treffsicherheit von PBI-, T_3-Testwert und „Freiem-Thyroxin-Index"

Abb. 1 zeigt die Ergebnisse der simultanen Untersuchung der PBI-Bestimmung und des T_3-Tests. Als Ergebnis gilt jeweils der Mittelwert einer Doppelbestimmung. Die statistisch aus der Gruppe „Normale Schilddrüsenfunktion" berechneten 2s-Normalbereiche (vgl. Legende zu Tab. 3) sind durch Grautönung hervorgehoben. Die PBI-Werte über 28 µg/100 ml und die simultan bestimmten T_3-Testwerte sind durch Kreise gekennzeichnet. Der Vergleich der Treffsicherheit beider Testarten wird durch die Tab.3 erleichtert. Es zeigt sich kein wesentlicher Unterschied in der diagnostischen Aussagekraft, wenn man die durch Jodvorbelastung nicht auswertbaren PBI-Werte über 28 µg/100 ml außer Betracht läßt.

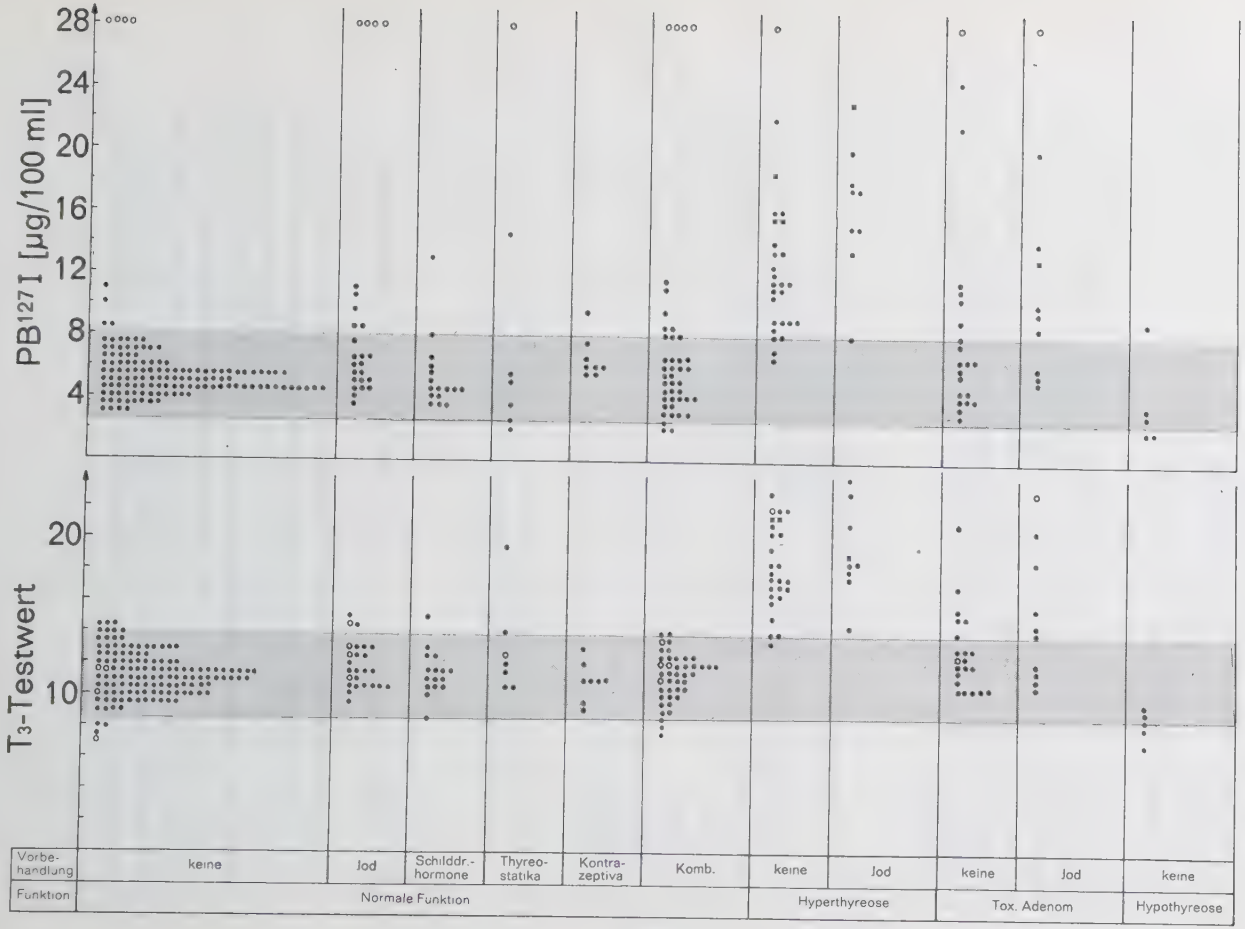
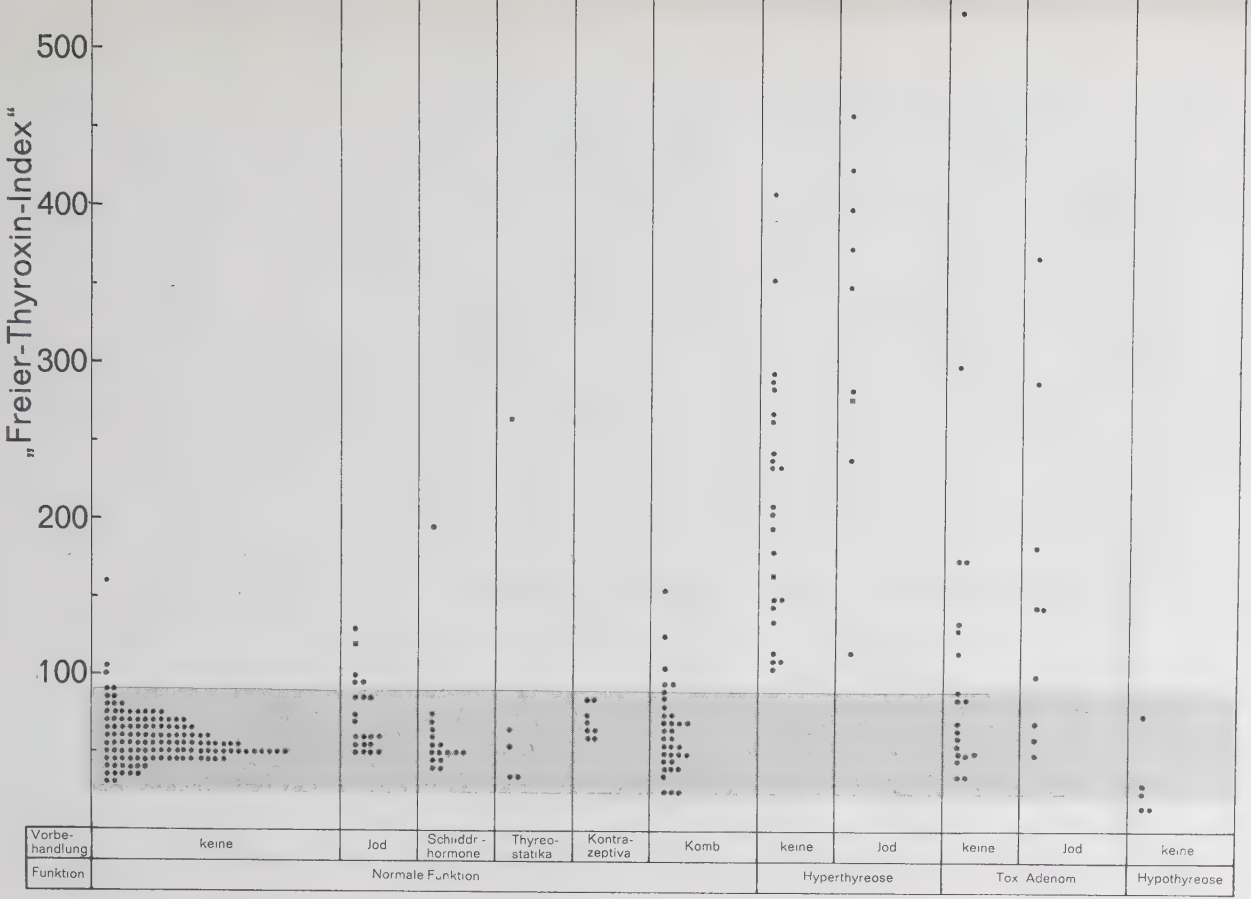


Abb. 1

Verteilung der PBI- und T_3-Testwerte bei den verschiedenen Patientinnengruppen (2s-Normalbereiche sind grau hervorgehoben)



Verteilung der Werte des „Freien-Thyroxin-Index (analog zu Abb. 1)

Funktion	Vorbehandlung	statistisch erfaßt	davon außerhalb des Normalbereichs			nicht statistisch erfaßt
			PBI	T_3-Test	Freier-Thyr.-Index	PBI > 28 µg/100 ml
Normale Funktion	keine	126	4	7	4	4
	Jod	21	5	2	5	4
	Schilddrüsenh.	16	1	1	1	–
	Thyreostatika	5	2	1	1	1
	Kontrazeptiva	8	1	–	–	–
Hyperthyreose	keine	26	24	23	26	1
	Jod	9	9	9	9	–
Toxisches Adenom	keine	20	7	6	7	1
	Jod	9	6	4	6	1
Hypothyreose	keine	5	3	2	2	–

Tab. 3: Übersicht über die außerhalb der Normalbereiche liegenden Werte.
Normalbereiche: PBI : 2,55 – 7,89
T_3-Test : 8,39 – 14,06
„Freier-Thyroxin–Index" : 24,78 – 91,95

Funktion	Vorbehandlung	n	PBI (µg/100ml)	T_3-Testwert	„Freier-Thyroxin-Index"
Normale Funktion	keine	126	5,22 ± 0,12	11,22 ± 0,13	58,37 ± 1,50
	Jod	21	6,35 ± 0,46	11,63 ± 0,33	73,03 ± 5,19
	Schilddrüsenh.	16	5,32 ± 0,59	11,38 ± 0,35	62,33 ± 9,25
	Thyreostatika	5	6,01 ± 1,92	13,53 ± 1,66	72,20 ± 43.33
	Kontrazeptiva	8	6,56 ± 0,47	10,87 ± 0,46	70,35 ± 3,44
Hyperthyreose	keine	26	11,94 ± 0,76	18,64 ± 0,70	231,41 ± 23,95
	Jod	9	16,43 ± 1,42	19,33 ± 0,98	323,63 ± 35,43
Toxisches Adenom	keine	20	8,15 ± 1,28	13,03 ± 0,61	116,95 ± 25,93
	Jod	9	10,18 ± 1,64	14,21 ± 1,15	157,28 ± 36,29
Hypothyreose	keine	5	3,87 ± 1,35	8,33 ± 0,42	32,35 ± 11,06

Tab. 4: Mittelwerte und deren mittlere Fehler ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) bei den verschiedenen Patientengruppen

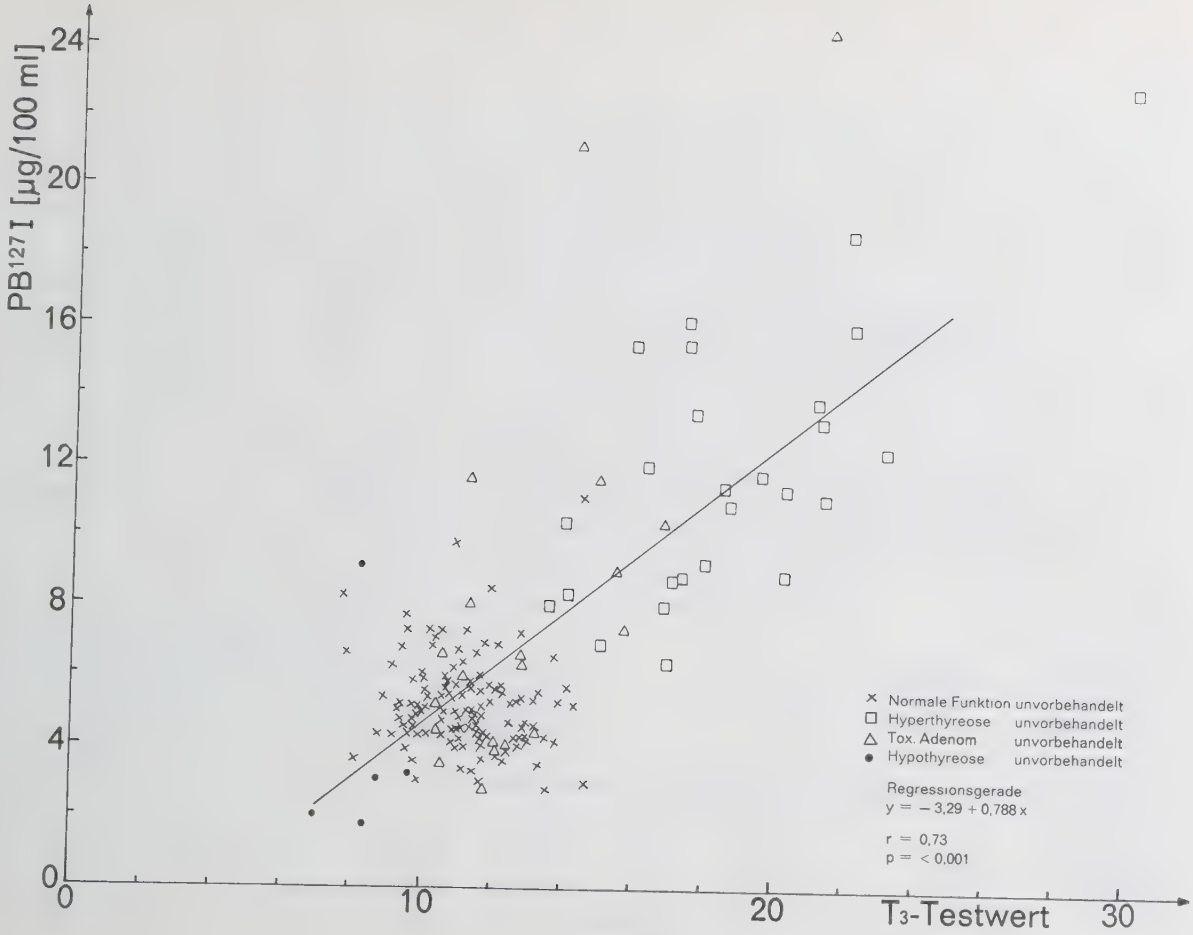


Abb. 3

Korrelation zwischen PBI-Bestimmung und T_3–Test

In Abb.2 ist der sogenannte „Freie-Thyroxin-Index", d.h. das Produkt aus zueinandergehörigen PBI- und T_3–Testwerten in analoger Weise wie in Abb.1 aufgetragen. Die eingezeichneten 2s-Normalbereiche entstammen der Berechnung aus der Gruppe „Normale Schilddrüsenfunktion".

Tab.4 zeigt Mittelwerte und zugehörige mittleren Fehler der einzelnen Patientengruppen. Die unvorbehandelten Patientinnen mit Hyperthyreose und Toxischem Adenom weisen signifikant von der „Normalen Funktion" abweichende Ergebnisse von PBI- und T_3–Testwert sowie des „Freien-Thyroxin-Index" auf. Das Toxische Adenom nimmt bekanntlich eine Mittelstellung zwischen Euthyreose und Hypterthyreose ein und unterscheidet sich auch von dieser signifikant. Bei der Hypothyreose läßt sich die Erniedrigung des T_3–Testergebnisses und des „Freien-Thyroxin-Index" statistisch sichern, bei der PBI-Bestimmung nicht. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei diesem Vergleich nur um 5 Patienten handelt und das ungünstige PBI-Ergebnis durch einen Ausreißer hervorgerufen sein kann (vgl. Abb.1).

Durch eine Vorbehandlung mit jodhaltigen Medikamenten und Pharmaka wird der PBI-Wert und der „Freie-Thyroxin-Index" im Gegensatz zum T_3–Testwert signifikant erhöht.

Weiterhin prüften wir die Korrelation zwischen PBI-Bestimmung und T_3–Test. Hierzu wurden nur die unvorbehandelten Gruppen mit „Normaler Funktion", „Hyperthyreose", „Toxischem Adenom" und „Hypothyreose" herangezogen. Die Korrelation der Testergebnisse und die Regressionsgerade sind in Abb.3 dargestellt. Bemerkenswerterweise besteht für die Testwerte der Patientinnen mit „Normaler Funktion" allein keine nachweisbare Korrelation ($r = 0{,}10$).

3.3 Präzision von PBI–Bestimmung und T_3–Test

Die Präzision einer Methode kann durch den Variationskoeffizienten v_{rep} für Doppelbestimmungen ausgedrückt werden (vgl. 2.5). Je kleiner v_{rep} ist, desto genauer läßt sich der Test reproduzieren. Eine schlechte Reproduzierbarkeit äußert sich im allgemeinen in einer Abnahme der Treffsicherheit, wenn statt Doppelbestimmungen nur Einzelbestimmungen durchgeführt werden.

Für die Patientinnen mit „Normaler Schilddrüsenfunktion" ist die Reproduzierbarkeit der PBI-Bestimmung weniger gut als für den T_3–Test (Tab.5). Dagegen besteht bei der Gruppe der Hyperthyreosen kein Unterschied zwischen beiden Testarten.

	PBI	T_3-Test
Normale Funktion	5,37 %	3,20 %
Hyperthyreose	3,12 %	3,12 %

Tab.5: Die Präzision (v_{rep}) bei PBI-Bestimmung und T_3-Test

3.4 Einfluß der Jodexposition

3.4.1 Patienten mit PBI-Werten über 28 µg/100 ml

In Tab.6 sind alle Patienten mit PBI-Werten über 28 µg/100 ml und die dazugehörigen T_3-Testergebnisse verzeichnet. Die 36 Patienten wurden in zwei Gruppen unterschieden, nämlich eine Gruppe, bei welcher eine Jodvorbehandlung eruiert werden konnte und eine zweite Gruppe, bei der trotz ausführlicher Befragung keine Jodexposition angegeben wurde. Bei der ersten Gruppe wurde versucht, Art und Dauer der Vorbehandlung möglichst genau herauszufinden. Hierbei zeigt sich erwartungsgemäß, daß die Cholezystographie als Ursache der Erhöhung der PBI-Werte an erster Stelle liegt.

Bei den Patienten mit „Normaler Funktion" ergibt sich für die Gruppe ohne bekannte Jodvorbehandlung ein Mittelwert des T_3-Tests von 11,28 ± 0,52 ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$), für die Gruppe mit bekannter Jodvorbehandlung ein Mittelwert von 11,30 ± 0,49. Wie ein Vergleich mit den unvorbehandelten Patienten mit „Normaler Funktion" zeigt (11,26 ± 0,13; vgl. Tab.4), besteht keine signifikante Beeinflussung des T_3-Testergebnisses durch Jodexposition. Diese kommt bei der PBI-Bestimmung in extrem erhöhten Werten zum Ausdruck.

3.4.2 Patienten mit bekannter Jodexposition

Tab.7 gibt Aufschluß über den Anteil der Patienten mit überhöhten PBI-Werten (über 28 µg/100 ml) in Abhängigkeit von der Art und vom zeitlichen Abstand der Jodexposition. Es zeigt sich deutlich, daß vor allem Gallenkontrastmittel der PBI-Bestimmung über längere Zeit erheblich stören. Auch nach mehr als 8 Wochen waren 3 von 11 PBI-

Patienten mit bekannter Jodexposition				Angabe einer Jodexposition fehlt	
Funktion	T_3-Test-wert	Art der Jodvorbehandlung		Funktion	T_3-Test wert
Normale Funktion	11,15	KJ tgl. 0,2 b. v. 2 Wo.		Normale Funktion	11,45
	11,15	Gerlsche Kropfk. v. 1. J.			11,55
	10,65	KJ v. 3 Mon.			6,90
	9,10	Mexaform v. 6 Mon.			10,10
	10,40	Cholezystogr. v. 1 Tag			11,60
	11,10	Cholez., Pyelogr. v. 2 Wo.			11,55
	14,40	Cholezystogr. v. 4 Wo.			10,40
	12,95	Cholezystogr. v. 4 Wo.			12,60
	12,50	Cholezystogr. v. 8 Wo.			12,40
	8,90	Cholezystogr. v. 1 J.			13,35
	12,00	Cholezystogr. v. 4 J.			12,15
Hyper-thyreose	22,30	Gerlsche Kropfk. v. 4 Wo.		Hyper-thyreose	22,20
	24,95	J v. 3 Mon.			20,25
					16,60
Toxisches Adenom	23,10	Mexase seit 6 Mon.		Toxisches Adenom	12,70
					12,40
					17,20
Sonstige	13,30	Amplivix seit 4 Wo.		Sonstige	11,20
	13,55	Cholezystogr. v. 3 Mon.			21,95
					6,65

Tab.6: Patienten mit PBI-Werten über 28 µg/100 ml

Bestimmungen unbrauchbar, da die Werte über dem Meßbereich lagen. Dagegen ist nach anderen Kontrastdarstellungen (Pyelogramm, Angiogramm), selbst im Bereich unter 4 Wochen, kein Einfluß auf die PBI-Bestimmung zu erkennen. Bei Einnahme von jodhaltigen Medikamenten innerhalb der letzten 4 Wochen, waren 3 von 20 PBI-Bestimmungen nicht zu verwerten; ein länger anhaltender Einfluß ist dagegen nicht nachweisbar.

	Gallenkontrastmittel		andere Kontrastmittel		Medikamente	
	Anzahl	davon < 28	Anzahl	davon < 28	Anzahl	davon < 28
0 Wo – 4 Wo	2	2	2	–	20	3
4 Wo – 8 Wo	5	2	–	–	3	–
8 Wo – 2 J	11	3	4	–	22	1
Insgesamt	18	7	6	–	45	4

Tab.7: Einfluß der Vorbehandlung (Anteil der PBI-Werte über 28 µg/100 ml) in Abhängigkeit von Art und Zeitpunkt der Jodexposition für alle Patienten mit Jodvorbelastung

4. DISKUSSION

4.1 Zur Methodik

Die chemische Bestimmung des proteingebundenen Jods und der ^{131}J-Trijodthyronin-Test, sind zwei häufig geübte Methoden zur Untersuchung der Schilddrüsenfunktion. Unter der Voraussetzung, daß keine endogene (Jodfehlverwertung, Dysproteinämie usw.) oder exogene Störung (z.B. durch jodhaltige Substanzen) vorliegt, gibt die PBI-Bestimmung einen direkten Wert des Spiegels der Schilddrüsenhormone im Serum wieder. Der T_3-Test erlaubt dagegen eine Aussage über das Ausmaß der Bindung von Schilddrüsenhormonen an spezifische Trägerproteine.

Zur Beurteilung der Treffsicherheit beider Testmethoden muß die Beeinflussung durch jodhaltige Medikamente und Pharmaka besondere Beachtung finden. Umfangreiche Erfahrungen sprechen dafür, daß der T_3-Test selbst durch hohe Jodgaben nicht beeinflußt wird (1, 2), während dies bei der PBI-Bestimmung, nach übereinstimmenden Angaben in der Literatur, der Fall ist (7, 11, 16, 19). Um diagnostisch unbrauchbare Testergebnisse zu vermeiden, befragen wir die Patienten eingehend nach in den letzten Jahren eingenommenen Medikamenten und verabreichten Röntgenkontrastmitteln. Für die durch Jodgaben zu beeinflussenden Tests (PBI-Bestimmung, in vivo-Tests) fordern wir erfahrungsgemäß ein zweijähriges jodfreies Intervall. Dabei sind wir uns durchaus bewußt, daß selbst dieser lange Zeitraum in manchen Fällen nicht ausreicht.

Beide in vitro-Methoden für sich allein sind bedauerlicherweise in der Schwangerschaft nicht verwertbar. Durch die Veränderung der Serumeiweißkörper werden während der Gravidität die PBI-Werte in den Hyperthyreosebereich verschoben, während die T_3-Testwerte in den Hypothyreosebereich absinken. Gerade bei dieser Patientengruppe wäre aber eine in vitro-Diagnostik besonders wichtig, da aus Strahlenschutzgründen auf den Radiojodtest verzichtet werden muß. CLARK u. HORN (6) haben deshalb vorgeschlagen, das Produkt aus beiden Testergebnissen zu bilden, um damit auch während der Schwangerschaft zu einer brauchbaren Aussage über die Schilddrüsenfunktion zu kommen. Sie bezeichnen dieses Produkt als den „Freien-Thyroxin-Index". In gleicher Weise verfuhren GOOLDEN et al. (10). Die Autoren dehnten dieses Verfahren auch auf Patientinnen aus, die unter dem Einfluß von Kontrazeptiva standen, da bei deren Einnahme ähnliche Verschiebungen der Serumeiweißkörper wie in der Schwangerschaft vorliegen.

Bekanntlich unterziehen sich mehr Frauen als Männer einer Schilddrüsenuntersuchung. Bei dem vorliegenden Beobachtungsgut beträgt das Geschlechtsverhältnis 4,4:1 (vgl. Tab.1). Die Frauen überwiegen besonders bei der Hyperthyreose (6,7:1), was für unser Endemiegebiet wiederholt festgestellt wurde (13, 17). Der Anteil von Hyperthyreosen

und Toxischen Adenomen am Gesamtbeobachtungsgut ist höher als bei früheren Untersuchungen (17). Dies ist darauf zurückzuführen, daß das hier herangezogene Beobachtungsgut durch das von uns angewandte Hypterthyreose-Punktesystem (3) bereits vorausgewählt ist.

4.2 Zu den statistischen Ergebnissen

Sowohl für die PBI-Ergebnisse als auch für die T_3-Testwerte fanden wir einen signifikanten Geschlechtsunterschied (vgl. Tab.2). Dabei liegt der PBI-Mittelwert bei Frauen höher als bei Männern, während die T_3-Test-Mittelwerte in umgekehrtem Verhältnis stehen. Die Geschlechtsunterschiede sind aber bei beiden Methoden nicht so groß, daß sie bei der klinischen Auswertung berücksichtigt werden müßten. Die Angaben im Schrifttum über Geschlechtsunterschiede bei PBI-Meßwerten sind nicht einheitlich. Während BURROW u.Mitarb. (5) ähnlich wie wir bei weiblichen Patienten signifikant höhere PBI-Werte fanden, konnten HART u.McKENDRY (12) diese Erhöhung nicht statistisch sichern. MEANS u.Mitarb. (15) bemerkten keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern, LOWREY u. STARR (14) fanden sogar eine signifikante Erniedrigung der PBI-Werte bei Frauen. Alle Autoren stimmen jedoch darin überein, daß diese Geschlechtsunterschiede ohne praktische Bedeutung sind.

Signifikant höhere T_3-Testwerte bei den Männern wurden bereits in vorausgegangenen Untersuchungen beschrieben ((2); weitere Literaturangaben siehe dort).

Abgesehen von den nicht verwendbaren PBI-Bestimmungen über 28 µg/100 ml ist die Treffsicherheit von PBI-Messung und T_3-Test zur Unterscheidung der verschiedenen Schilddrüsenfunktionsgruppen annähernd gleichgut (vgl. Abb.1). Ähnlich günstig liegt die Treffsicherheit des sogenannten „Freien-Thyroxin-Index" (vgl. Abb.2). Bei der Gruppe der unvorbehandelten Hyperthyreosen kommt es durch die Multiplikation der beiden Testergebnisse zu einer besseren Abgrenzung zum Normbereich (vgl. Tab.3). Damit stimmen unsere Ergebnisse sehr gut mit denjenigen von CLARK u. HORN (6) überein. Bei den unvorbehandelten Schilddrüsenfunktionsgruppen zeigt sich erwartungsgemäß eine gute Korrelation zwischen PBI- und T_3-Test-Ergebnis. Überraschenderweise zeigt sich bei den Patienten mit „Normaler Schilddrüsenfunktion" allein keine derartige Korrelation. Dies ist vermutlich auf starke individuelle Schwankungen in der Eiweißzusammensetzung zurückzuführen.

Bei der Prüfung der Präzision der Methoden durch den Variationskoeffizienten v_{rep} für Doppelbestimmungen ergab sich, daß der T_3-Test etwas günstiger abschneidet als die

PBI-Bestimmung. Wir führen dies auf methodische Ursachen zurück. Vergleichbare Angaben in der Literatur fehlen. Dieses Ergebnis läßt jedoch den Schluß zu, daß die routinemäßige Durchführung von Doppelbestimmungen beim PBI vordringlicher wäre als beim T_3-Test.

4.3 Einfluß der Jodexposition

Es ist aus der Literatur hinlänglich bekannt, daß die PBI-Bestimmung bei vorausgegangener Jodexposition, unterschiedlich lang, fälschlich erhöhte Werte ergibt (7, 11, 16, 19). Demgegenüber ist eine solche Störung beim T_3-Test nicht feststellbar (vgl. Abb.1). Diese Tatsache wird mit Recht als besonderer Vorteil des T_3-Tests herausgestellt (1 u.a.). Verständlicherweise ist bei Patienten mit Jodexposition keine Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit durch den „Freien Thyroxin-Index" zu erreichen. Nicht selten besteht die Gefahr einer Fehldiagnose, weil Patienten trotz eingehender Befragung eine Jodvorbehandlung nicht kennen oder verschweigen. Obwohl bei jedem Patienten eine ausführliche Befragung über die Vorbehandlung mit Medikamenten und die vorausgegangenen diagnostischen und therapeutischen Eingriffe durchgeführt wird, lag bei 6 von 178 angeblich unvorbehandelten Patienten der PBI-Wert über der Grenze des Meßbereichs (28 µg/100 ml), was mit Sicherheit auf eine Jodexposition hinweist.

Die Dauer der Beeinflussung durch eine jodhaltige Substanz ist weitgehend abhängig von der Art, d.h. vom Stoffwechselverhalten des Präparates im Organismus (7, 16, 19). Dies veranschaulicht Tab.7. Am häufigsten und auch am längsten wird durch Gallenkontrastmittel der PBI-Wert über den normalen Meßbereich erhöht, während durch jodhaltige Medikamente nur bei wenigen Patienten und über einen kurzen Zeitraum Werte über 28 µg/100 ml festgestellt werden können.

Noch deutlicher zeigt sich die Überlegenheit des T_3-Tests gegenüber der PBI-Bestimmung, wenn man die 90 Patientinnen mit normaler Schilddrüsenfunktion und bekannter Vorbehandlung näher betrachtet (Tab.8). Während bei der PBI-Bestimmung 22 Patientinnen falsch erhöhte Werte aufweisen (davon liegen 9 über dem Meßbereich), sind dies beim T_3-Test nur 6.

Vorbehandlung	Anzahl	PB^{127}I-Bestimmung	T_3-Test
Jod	25	9	3
Schilddrüsenhormon	16	1	1
Thyreostatika	7	2	1
Kombinationen	42	10	1
insgesamt	90	22	6

Tab.8: Anteil der über den Normbereichen liegenden Testwerte bei vorbehandelten Patientinnen mit normaler Schilddrüsenfunktion

ZUSAMMENFASSUNG

Von 542 Patienten mit verschiedenen Schilddrüsenfunktionszuständen lagen die Ergebnisse von Doppelbestimmungen sowohl des ^{131}J-T_3-Tests als auch des chemischen PBI-Wertes vor. Die statistische Prüfung hatte folgendes Ergebnis:

1. Die PBI-Bestimmung wird häufig durch jodhaltige Kontrastmittel erheblich gestört. Trotz sorgfältiger Anamnese konnten 22 von 280 Testergebnisse von schilddrüsengesunden Patienten nicht verwendet werden, da die Werte über dem Meßbereich der PBI-Bestimmung (28 µg/100 ml) lagen.

2. Sieht man von dieser Störung durch die Jodexposition ab, so ist die Treffsicherheit beider Testarten etwa gleich gut.

3. Die Korrelation zwischen PBI-Bestimmung und T_3-Testwerten ist zufriedenstellend.

4. Der aus dem Produkt von PBI- und T_3-Testwerten gebildete „Freie-Thyroxin-Index" bringt eine bessere Abgrenzung der Hyperthyreose von der normalen Schilddrüsenfunktion.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BÖRNER,W., M.HOHBACH, E.MOLL, H.BAYER
   Die Treffsicherheit des ^{131}J-Trijodthyronin-in vitro-Tests in der Schilddrüsendiagnostik
   Klin.Wschr.44 (1966) 973

2. BÖRNER,W., W.HOHBACH, E.MOLL, H.KAFFARNIK
   Der ^{131}J-Trijodthyronin-in vitro-Test in der Schilddrüsendiagnostik
   Med.Welt (1964) 832

3. BÖRNER,W., M.LAUTSCH, E.MOLL, E.RAUH
   Ein einfaches Punktsystem zur Verbesserung der klinischen Hyperthyreosediagnostik
   Med.Welt 19 (1968) 2463

4. BÖRNER,W., E.MOLL, W.ROMEN
   Zur Methodik des ^{131}J-Trijodthyronin- in vitro-Tests
   Nucl.Med.5 (1965) 76

5. BURROW,G.N., H.B.HAMILTON, E.B.MAN
   Amer.J.Med.Sci.243 (1962) 751; zitiert nach 12.

6. CLARK,F., B.HORN
   Assessment of Thyroid Function by the Combined Use of the Serum Protein-Bound Iodine and Resin Uptake of ^{131}I-Triiodthyronine
   J.Clin.Endocr.25 (1965) 39

7. FOLDENAUER,A., CH.MEYNEN, P.BÖHM
   Über das Verhalten des proteingebundenen Jods (PB^{127}I) im Serum nach Verabreichung jodhaltiger Substanzen, insbesondere Röntgenkontrastmittel
   Dtsch.Med.Wschr.16 (1967) 745

8. FRIED,R., HOEFLMAYR,J.
   Eine Methode zur routinemäßigen Bestimmung des PBI
   Ärztl.Lab.12 (1966) 135

9. GOCHMANN,N. Eine vollautomatische Bestimmungsmethode des proteingebundenen Jods im Serum
   Technikon, Sonderdruck 319

10. GOOLDEN,A.W.G., J.M.GARTSIDE, C.SANDERSON
    Thyroid Status in Pregnancy and in Women Taking Oral Contraceptives
    The Lancet, Jan 7 (1967) 12

11. GREBE,S.F. Der Radiojodfunktionstest bei der jodabgesättigten Schilddrüse
    Med.Welt 19 (1968) 700

12. HART, I.R., J.B.R.McKENDRY
Serum Protein-Bound Iodine Levels in Adolescents
Canad.Med.Ass.J.97 (1967) 516

13. LEVERING,K. Der ^{131}J-Zweiphasentest in der Schilddrüsendiagnostik. Vergleichende statistische Untersuchungen
Inaug.–Diss. Würzburg 1968

14. LOWREY,R., P.STARR
J.A.M.A.171 (1959) 2045; zitiert nach 12.

15. MEANS,J.H., L.J.DeGROOT, J.B.STANBURY
The Thyroid and Its Diseases
McGraw-Hill Book Comp., New York 1963

16. OBERDISSE,K., E.KLEIN
Die Krankheiten der Schilddrüse
Thieme, Stuttgart 1967

17. RUPPERT,G. Schilddrüsenerkrankungen im unterfränkischen Raum. Zusammensetzung und Umwelteinflüsse
Inaug.–Diss. Würzburg 1968

18. WEBER,E. Grundriß der biologischen Statistik, 6.Aufl.
Fischer, Stuttgart 1967

19. WILLIAMS,R.H. Textbook of Endocrinology, 4.Aufl.
Saunders (Comp.), Philadelphia 1968/69

Dem Referenten, Herrn

Professor Dr. med. Wilhelm Börner

danke ich besonders für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für seine hilfreiche Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.

Dem Direktor der Klinik, Herrn

Professor Dr. med. Hans Franke

danke ich ergebenst für die freundliche Übernahme des Korreferats und für die Möglichkeit, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn

Dipl.-Phys. Erich Moll

möchte ich für seine Hilfsbereitschaft, seine wertvollen Hinweise und eingehende Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse danken.

Die chemische Bestimmung des PBI wurde mit dem Autoanalyzer der Universitäts-Kinderklinik (Direktor: Professor Dr. J. Ströder) durchgeführt. Herrn Professor Ströder wird für sein freundliches Entgegenkommen herzlich gedankt.

LEBENSLAUF

Am 15. April 1941 wurde ich als vierter Sohn des Dipl.-Kfm. Leo Rumpel und seiner Frau Brunhilde, geb. Daute, in Falkensee bei Berlin geboren.

Ab September 1947 besuchte ich die Volksschule in Schweinfurt, anschließend die Alexander-von-Humboldt Oberrealschule. 1961 wechselte ich an die Oberrealschule Scheinfeld, dort legte ich im Juni 1962 die Reifeprüfung ab.

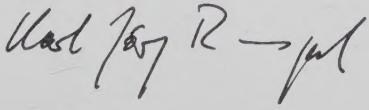
Im darauffolgenden Oktober wurde ich zur Ableistung meiner Wehrpflicht in die Bundeswehr eingezogen und im März 1963 nach einem Unfall entlassen.

Im Sommersemester 1963 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Freien Universität Berlin, an der ich nach dem Wintersemester 1965/66 die zahnärztliche Vorprüfung ablegte. Im Sommersemester 1966 studierte ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg, anschließend wieder an der Freien Universität Berlin. Dort schloß ich am 25. Februar 1969 das Studium mit dem Staatsexamen ab.

Seit Mai 1969 bin ich als Assistenzzahnarzt in der Praxis von Herrn Dr.med.dent. Heinz Mömken in Schweinfurt tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.



DRUCK: BÖHLER KG, 87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10